

氏 名	菊 地 智 子
授 与 し た 学 位	博 士
専 攻 分 野 の 名 称	医 学
学 位 授 与 番 号	博甲第 3552 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目 *Dock2 participates in bone marrow lympho-hematopoiesis*
(Dock2は骨髄リンパ球造血に関与する)

論 文 審 査 委 員 教授 吉野 正 教授 槇野 博史 准教授 小阪 淳

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

造血幹細胞及び前駆細胞は主に骨髄内に存在し、末梢血にはほとんど存在しない。ケモカイン CXCL12 は、幹細胞を骨髄に誘導する重要な因子であり、その受容体である CXCR4 が幹細胞表面に発現している。CXCL12 は骨髄微小環境で産生され、幹細胞の骨髄移植後の生着に重要な役割を果たしている。幹細胞の遊走に際し、Rho GTPase family に属する Rac が、CXCR4 などの細胞表面受容体からのシグナル統合に働いており、細胞骨格の制御、増殖や生存にも関与している。

CDM family 分子は、Rac の上流で CXCR4 からのシグナル伝達に関与している。Dock2 は造血細胞特異的 CDM family 分子で、成熟リンパ球の遊走に不可欠な Rac 活性化因子である。我々は、Dock2 が造血幹細胞及び前駆細胞に発現していることを確認し、Dock2 欠損前駆細胞の CXCL12 に対する遊走能とアクチン重合化の低下を認めた。また、競合型移植モデルにおいて、Dock2 欠損リンパ球前駆細胞に起因する骨髄生着の低下を認め、Dock2 は骨髄リンパ球造血に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は造血細胞特異的 CDM family 分子である Dock2 に関する研究である。CXCL12 は幹細胞を骨髄に誘導する重要な因子であり、CXCR4 がその受容体で幹細胞表面に発現している。CDM family 分子は Rac の上流で CXCR4 からのシグナル伝達に関与している。検索により Dock2 が造血幹細胞及び前駆細胞に発現していることを確認し、Dock2 欠損前駆細胞の CXCL12 に対する遊走能とアクチン重合化が低下していることを見出した。また、競合型移植モデルにおいて Dock2 欠損リンパ球前駆細胞に起因する骨髄生着の低下を認め、Dock2 は骨髄リンパ造血に関与していることが示唆された。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、Dock2 の機能について重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。